

Hur påverkar tidigare graviditetsdiabetes och levnadsvanorna fertiliteten?

Julia Björkstrand

Medicine kandidat

Helsingfors 21.8.2014

Avhandling

julia.bjorkstrand@helsinki.fi

Handledare: Professor Johan G Eriksson

MD Saila B Koivusalo

HELSINGFORS UNIVERSITET

Medicinska fakulteten

Tiedekunta/Osasto Fakultet/Sektion – Faculty Medicinska fakulteten		Laitos Institution – Department	
Tekijä - Författare – Author Julia Maria Björkstrand			
Työn nimi - Arbetets titel – Title Hur påverkar tidigare graviditetsdiabetes och levnadsvanorna fertiliteten?			
Oppiaine - Läroämne – Subject Medicin			
Työn laji-Arbetets art – Level Fördjupade studier		Aika- Datum – Month and year 19.9.2014	Sivumäärä-Sidoantal - Number of pages 30
Tiivistelmä- Referat – Abstract Målet för avhandlingen är att undersöka sambandet mellan graviditetsdiabetes (GDM) och sekundär infertilitet, samt levnadsvanor som kan öka risken för sekundär infertilitet. Undersökningen gjordes på ett material som insamlats för The Finnish Gestational Diabetes Prevention Study (RADIEL), som är ett randomiserat livsstilsinterventionsprojekt som riktar in sig på kvinnor som befinner sig i riskgruppen för gestationsdiabetes. Informationen insamlades i huvudsak via frågeformulär, blodprov och kostdagböcker. Studien påvisade att GDM ökar risken för sekundär infertilitet. Av de undersökta faktorerna var det TNF- α , rökning, alkoholkonsumtion, förhöjt fasteglukos, lågt adiponektin och förhöjt LDL samt icke-optimala motionsvanor som inverkade mest på den sekundära infertiliteten. Undersökningen tyder alltså på att det finns ett samband mellan tidigare GDM, inflammation och sekundär infertilitet, och bekräftar alltså att det är viktigt att uppmuntra kvinnor som försöker bli gravida att hålla sig till hälsosamma levnadsvanor, i synnerhet om de befinner sig i riskgruppen för GDM. (144 ord)			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords Gestational diabetes, infertility, life style, overweight			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited HELDA			
Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information			

Innehållsförteckning

1	Inledning.....	1
1.1	Infertilitet.....	1
1.2	Graviditetsdiabetes.....	2
1.3	RADIEL-studien och avhandlingens mål.....	4
2	Litteraturöversikt.....	6
3	Material.....	9
4	Metoder.....	10
5	Resultat.....	12
5.1	Basfakta om försökspersonerna och deras graviditetsutfall	12
5.2	Jämförelse av faktorernas inverkan på fertiliteten	16
5.3	Levnadsvanornas och blodtryckets inverkan på fertiliteten.....	17
5.4	Biomarkörer i blodet.....	19
5.5	Betydelsen av andra faktorer.....	22
6	Diskussion.....	23
7	Sammanfattning.....	26

Källor

1 Inledning

1.1 Infertilitet

Infertilitet är ett problem som drabbar ungefär 15 % av alla par i fertil ålder. Definitionen för infertilitet är att paret har varit sexuellt aktivt i minst ett års tid utan att någon graviditet inletts.(1) I denna studie kommer fokus att ligga på kvinnors infertilitet, men man bör komma ihåg att infertilitet alltid är parets gemensamma angelägenhet, och att orsaken lika ofta ligger hos mannen eller hos bådaddera. Man gör också skillnad på primär och sekundär infertilitet; primär infertilitet innebär att man har svårt att bli gravid överhuvudtaget, och inte har barn från tidigare. Sekundär infertilitet däremot betyder att man redan fått barn minst en gång men har problem med att bli gravid på nytt. Det är specifikt den sekundära formen av infertilitet som det kommer att fokuseras på i kommande kapitel.(2)

Orsakerna till infertilitet hos kvinnor är många. Den vanligaste orsaken är ovulationsstörningar, vilka i sin tur kan bero på hormon- eller funktionsrubbingar på hypotalamus-, hypofys- eller ovarialnivå. Ofta är någon annan sjukdom också med i bilden, antingen så att en sjukdom förorsakar obalans på någon nivå eller så att obalansen förutom ovulationsstörningen också orsakar någon annan sjukdom. (1) Infertilitetsorsakerna varierar beroende på vilken grupp av människor man fokuserar på, i synnerhet när man betraktar problemet ur ett globalt perspektiv. Det beror såväl på en varierande förekomst av folksjukdomar som på kulturella faktorer.(3) Ur tabell 1 framgår att också levnadsvanorna och föderskornas ålder påverkar fertiliteten.

Faktorer som kan orsaka infertilitet

- ❖ Blockering av äggledaren
- ❖ Polycystiskt ovarialsyndrom
- ❖ Rökning
- ❖ Endometrios
- ❖ Diabetes mellitus typ 1 och 2
- ❖ Hög ålder
- ❖ Cancer och -behandlingsmetoder
- ❖ Störningar i folatmetabolismen
- ❖ Hyperprolaktinemi
- ❖ Hypopituitarism
- ❖ Tidigare aborter
- ❖ Miljöfaktorer och stress
- ❖ Framför allt i u-länder: infektioner såsom gonorré och klamydia till följd av dålig hygien

Tabell 1. Faktorer som kan förorsaka infertilitet. Källor: (1, 3-15)

1.2 Graviditetsdiabetes

Graviditetsdiabetes (GDM) är en typ av diabetes som tar sig i uttryck genom insulinresistens och glukosintolerans under graviditeten. Diagnosen ställs vanligen genom ett 75 g 2-timmars glukosbelastningstest (16). Mer detaljerad information om diagnostiken av GDM finns i tabellen nedan.

Glukosbelastningstest för att diagnostisera GDM

- ❖ Gränsvärden:
 - Fastglukos $\geq 5,3$ mmol/l
 - 1 h $\geq 10,0$ mmol
 - 2 h $\geq 8,6$ mmol
- ❖ Om minst ett av värdena är förhöjda ställs diagnosen GDM även om de andra värdena är helt normala
- ❖ Mätning av glykolyserat hemoglobin (HbA1C) anses inte vara tillräckligt tillförlitligt för att ställa en GDM-diagnos, men ett värde på $\geq 6,5$ % i början av graviditeten är orsak till misstanke om GDM

Tabell 2. Glukosbelastningstest för att diagnostisera GDM Källa:(16)

De underliggande orsakerna till graviditetsdiabetes är dels insulinresistens och dels underfunktion i de Langerhanska öarnas betaceller(17). Således kan GDM sägas ha drag av både typ 1 diabetes (T1D) och typ 2 diabetes (T2D)(18, 19).

Tabell 3 anger olika grupper som konstaterats ha ökad risk för att insjukna i GDM.

Grupper med hög risk för att insjukna i GDM

- ❖ Överviktiga (viktindex ≥ 25 kg/m²)
- ❖ Har tidigare fött barn på över 4500 g
- ❖ Misstanke om makrosomi
- ❖ Graviditetsdiabetes under tidigare graviditet
- ❖ Polycystiskt ovarialsyndrom
- ❖ Glukosuri
- ❖ Ålder >40 år
- ❖ Genetiska anlag för diabetes

Tabell 3. Grupper med hög risk för att insjukna i GDM. Källor: (16, 20)

Också vid en helt normal graviditet minskar insulinkänsligheten då graviditeten framskrider. Vid GDM ökar dock inte produktionen av insulin tillräckligt mycket, vilket leder till hyperglykemi(19). I Finland drabbades år 2011 12,5% av alla föderskor av GDM.(16) I tabell 4 kan man läsa mer om de fysiologiska faktorer som utgör bakgrunden till GDM.

Faktorer som kan bidra till uppkomst av graviditetsdiabetes

- ❖ Genetiska faktorer
- ❖ Normala förändringar vid graviditeten: Förhöjd andel fett i kroppen och utsöndring av placentahormoner som minskar insulinkänsligheten
- ❖ Avvikande GLUT4-transportörer och minskad PPAR γ -expression
- ❖ Funktionsstörningar i Langerhanska öarnas betaceller pga. autoimmunreaktion, genetiska orsaker eller insulinresistens
- ❖ Fetma; ökad nivå av leptin, TNF- α och C-reaktivt protein, sänkt adiponektinnivå, hög fetthalt i lever och muskler

Tabell 4. Faktorer som kan bidra till uppkomst av graviditetsdiabetes. Källa:(19)

Risker med graviditetsdiabetes är ökad förekomst av komplikationer under graviditet och förlossning, fetal makrosomi och ökad risk för avkomman att drabbas av hypoglykemi efter förlossningen. Dessutom är GDM förenat med ökad diabetesincidens hos både mamman och barnet, samt hos barnet också mer kardiometabola sjukdomar och övervikt senare i livet (16,18).

Behandlingen av graviditetsdiabetes består i första hand av livsstilsförändringar såsom förändrade kostvanor, mer motion och regelbunden kontroll av blodets glukoshalt. Hos överviktiga kvinnor är det viktigaste målet att minska kroppsvikten före graviditeten och således öka insulinkänsligheten, och sedan graviditeten inletts att undvika onödig viktuppgång eftersom fetma minskar insulinets inverkan. Vid behov ges medicinering med insulin eller metformin. Efter förlossningen blir insulinkänsligheten hos de flesta GDM-patienterna normal igen, men hos en liten andel kvarstår insulinresistensen som typ 2 diabetes.(16)

1.3 RADIEL-studien och avhandlingens mål

Målet med denna studie är att utreda hur kvinnors fertilitet påverkas av graviditetsdiabetes och deras levnadsvanor. Till vårt förfogande finns material som insamlats för The Finnish Gestational Diabetes Prevention Study (RADIEL), som är ett randomiserat livsstilsinterventionsprojekt som riktar in sig på kvinnor som befinner sig i riskgruppen för diabetes och som antingen var gravida eller planerade graviditet då studien inleddes 2008. Målsättningen för hela RADIEL-studien är att utvärdera effekterna av kombinerad kost- och motionsrådgivning före, under och efter graviditeten ur både hälso- och kostnadsperspektiv. (21) En viktig faktor är att graviditeten i sig slutligen är en mycket kort tid av livet, men eftersom den perioden ändå får en särställning så kan det vara en ypperlig tidpunkt för livsstilsförändringar som inte bara gör gott då, utan också kan hålla i sig efter förlossningen.

Oroväckande är att graviditetsdiabetes blir allt vanligare. Av dem som drabbas får omkring 10 % diagnosen typ 2 diabetes i ett tidigt skede efter förlossningen, och upp till 70 % insjuknar inom 10 år(21). Man kan alltså se graviditetsdiabetes som ett tidigt varningstecken som bör tas på fullaste allvar, men som ännu ger möjligheter att förändra levnadsvanorna innan man drabbas av kronisk diabetes eller andra livsstilssjukdomar.

Fokus för denna undersökning kommer att ligga på att utreda situationen hos de kvinnor som inte var gravida vid undersökningens början, och som under en tidigare graviditet diagnostiserats med graviditetsdiabetes. Varför blir en del av dem inte gravida trots att de blivit gravida tidigare? Vilket samband har deras tidigare graviditetsdiabetes med deras möjligheter att bli gravida igen? Hur inverkar deras fysiska aktivitet i vardagen, matvanor, viktindex (BMI) och socioekonomiska status på huruvida de blir gravida eller inte? Kan man se någon inverkan av andra sjukdomar hos personen själv eller hos närstående släktingar, av levnadsvanor i övrigt eller av andra faktorer som vi kan påverka?

En intressant fråga är vad sambandet mellan GDM och infertilitet egentligen beror på. I följande kapitel kommer vi att fokusera på bland annat fetma och polycystiska ovarier, som ofta drabbar personer som också hör till riskgrupper för GDM, och som har konstaterats ha samband med infertilitet(4,22). Men finns det någon direkt koppling, utöver de som vi redan känner till? Ett mål är att ta reda på om man genom att studera biomarkörer i blodet från de undersökta personerna kan påvisa något som utmärker dem som trots att de tidigare varit gravida har svårt att bli gravida igen.

Hur stor andel av kvinnorna som blev gravida igen påverkades givetvis också av andra faktorer. Det är möjligt att deras motivation att aktivt försöka bli gravida påverkades av att de alltså redan uppenbarligen hade ett barn, eller av någon annan faktor som hänför sig till sjukdomen. När man ser till tilläggsinformationen om de undersökta personerna påminns man också om hur patienten alltid måste ses som en helhet, och inte bara ett enskilt fall av exempelvis infertilitet eller GDM. Livssituationerna är mycket varierande och inverkar givetvis starkt både på graviditetsförsöken och på möjligheterna att delta i intervention och uppföljning.

Med denna undersökning hoppas vi alltså kunna reda ut sambandet mellan graviditetsdiabetes och fertilitetsproblem, samt bättre kunna förstå och beskriva andra faktorerers inverkan på fertiliteten och kvinnornas hälsa i övrigt.

2 Litteraturöversikt

Som redan i inledningen konstaterades finns det många orsaker till infertilitet. Flera av dem är starkt förknippade med varandra – vilket å ena sidan gör det lätt att konstatera att samband finns, men å andra sidan gör det svårt att se skillnad mellan grundorsak och verkan av dessa. Om det direkta sambandet mellan graviditetsdiabetes och infertilitet finns väldigt litet forskning. Däremot står det klart att de har många gemensamma nämnare.

En mycket vanlig orsak till såväl primär som sekundär infertilitet är övervikt och fetma. Samtidigt är också risken att insjukna i GDM större hos överviktiga än hos normalviktiga, vilket gör att dessa överviktiga GDM-patienter givetvis löper större risk för infertilitet än normalviktiga (22). Övervikt är förenat med ett inflammatoriskt tillstånd på grund av lipidansamling i cellerna som leder till oxidativ stress, och detta är en av mekanismerna bakom fetmans samband med minskad fertilitet.(23) Ett överskott av fettvävnad i kroppen gör ofta ovulationerna mer oregelbundna eftersom hormonet leptin som utsöndras från fettvävnaden rubbar den endokrina balansen(24). Leptin är känt som ett hormon som påverkar kroppsvikten, eftersom det minskar lagringen av energi i form av fett i kroppen och signalerar mättnad. Bland möss har man kunnat konstatera att leptin också deltar i regleringen av könsmognaden. Det är alltså påvisat att leptin inte bara påverkar fertiliteten via viktregleringen, utan det påverkar också gonaderna direkt. Det påverkar ovariernas aktivitet, oocyternas mognad och implantationen av embryot. (25)

Man känner inte fullständigt till mekanismen för leptinets inverkan på ovulationerna och graviditeten, men man tror att leptin förändrar pulsatiliteten av gonadotropinfrisättande hormon (GnRH) från hypotalamus och minskar sekretionen av könshormonbindande globulin (SHBG) från levern. Detta bidrar till att sekretionen av luteniserande hormon (LH) och androgener i gonaderna ökar, vilket kan rubba ovulationsrytmen. Man tror också att insulin och insulinlik tillväxtfaktor 1 (IGF-1) påverkar dessa hormoner och att insulinresistens på så vis kan vara en bidragande orsak till störningar i balansen av könshormoner. Vid fetma är insulinnivåerna oftast förhöjda och insulinkänsligheten nedsatt. (24,25) Vidare inverkar också binjurarnas verksamhet och framför allt kortisolproduktion på regleringen av reproduktionen. Det har också visat sig att det inte bara är den aktuella kroppsvikten som påverkar fertiliteten, utan också övervikt i barndomen har visat sig ha samband med oregelbundna ovulationer vilket kan leda till nedsatt fertilitet.(25)

Ett annat protein som är viktigt för viktregleringen är insulinreceptorsubstratprotein 2 (IRS-2), som deltar i regleringen av leverns glukosmetabolism(26). IRS-2 har också visat sig påverka ovulationsregleringen, och hos möss orsakar deletion av IRS-2-genen infertilitet och minskar utsöndring av LH, prolaktin, könssteroider och gonadotropiner. Dessutom deltar det i regleringen av kolhydratmetabolismen och får aptiten att öka vilket leder till övervikt, trots att också leptinnivåerna stiger, vilket normalt skulle bromsa viktökningen. IRS-2 – produktionen är beroende av insulin och IGF-1 för aktivering via fosforylering.(27)

Både fetma och insulinresistens ökar markant risken för polycystiskt ovarialsyndrom (PCOS). PCOS minskar fertiliteten avsevärt eftersom det ökar androgenproduktionen, vilket minskar effekten av de kvinnliga könshormonerna. Etiologin för PCOS antas innefatta insulinresistens, GnRH-rubbningar och rubbningar i binjurarnas endokrina funktioner.(28) Därför är också PCOS något som naturligt förekommer mer hos personer i riskgrupperna för diabetes och har alltså direkt inverkan på fertiliteten. Med metforminbehandling kan man minska

hyperinsulinemin och hyperandrogenismen, förhindra symptom på metabolt syndrom, göra ovulationerna mer regelbundna, och därigenom förbättra möjligheterna för PCOS-patienter att bli gravida och minska risken för graviditetsdiabetes och dess eventuella utveckling till diabetes typ 2. Vid PCOS har man också kunnat konstatera att mängden GLUT4-transportörer i endometriet är nedsatt, så det har alltså lokalt vissa likheter med diabetes. Eftersom glukostillförseln därmed är nedsatt, är embryots implantation försvårad. Även detta kan avhjälpas med metformin, eftersom det ökar endometriets GLUT4-expression och minskar insulinresistensen. (29)

Det råder delade meningar om i hur stor grad PCOS är en inflammatorisk störning. Vissa studier påvisar att nivåerna av hsCRP, interleukin-6 och tumörnekrosfaktor- α (TNF- α) är tydligt förhöjda vid PCOS, vilket tyder på en kronisk inflammation, men andra studier visar på motsatsen (30). Också efter graviditeter med GDM har det visat sig att inflammationsmarkörerna IL-6 och CRP är förhöjda. TNF- α antas vara en av substanserna som inhiberar insulinsekretionen och glukosupptaget vid GDM, men efter en GDM-graviditet återgår TNF- α -nivåerna oftast till det normala. Vissa studier har till och med visat att TNF- α -nivåerna kan vara lägre än normalt vid diabetes och fetma.(31,32) Hur inverkar då dessa inflammationsmarkörer på fertiliteten? Vad man vet är att estrogen och progesteronnivåerna relaterar till den naturliga inflammationen i gonaderna så att estrogen är förenat med minskade TNF- α -nivåer och progesteron minskar CRP. Också normalt varierar mängden inflammationssignalsubstanser med menstruationscykelns hormonsvängningar, och ovulationerna sker då CRP är som lägst.(33) Forskning visar på att förhöjt CRP kan minska risken för missfall och underlätta implantationen(34,35). Huruvida det är CRP eller andra faktorer som ofta är förenade med förhöjt CRP som inverkar är dock inte klart. TNF- α har vid forskning på möss visat sig delta på olika sätt i regleringen av ovariernas funktion. Det stimulerar oocytenes mognad och kvalitet, men man har inte kunnat påvisa att TNF- α skulle ha positiv inverkan på själva fertiliteten.(35,36) Med förhöjda nivåer av inflammationsmarkörer följer ofta förhöjda androgennivåer, vilket i sin tur kan motverka ovariernas normala funktion(37).

3 Material

Materialet för undersökningen består av RADIEL-studiens material. RADIEL-studien utfördes under åren 2008 till 2014, och informationen insamlades vid förlossningssjukhusen i Helsingforsregionen; Helsingfors universitetscentralsjukhus obstetrik- och gynekologiavdelning, Barnmorskeinstitutets förlossningssjukhus, Jorvs sjukhus, samt i södra Karelen centralsjukhus i Villmanstrand. RADIEL-studien har behövliga lov av respektive etiska kommittéer, så separata ansökningar om det krävdes inte.

Kvinnorna som inkluderades i undersökningen var antingen överviktiga ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) eller hade diagnostiserats med graviditetsdiabetes under en tidigare graviditet. De följdes upp både under graviditetens planeringsskede, under och efter graviditeten, träffade var tredje månad en forskningsskötare och fick samtidigt ta del av livsstilsintervention som bestod av bland annat kost- och motionsrådgivning. Via frågeformulär insamlades information om deras socioekonomiska status, medicinska historia, användning av läkemedel, tobaks- och alkoholanvändning, och subjektiva livskvalitet, matvanor och fysiska aktivitet. Deras matvanor kartlades också med hjälp av en tredagars matdagbok, där de angav vad de åt och i hur stor mängd.

Mätningar utfördes för att dokumentera längd, vikt, BMI, midjeomkrets och blodtryck och laborietester utfördes för att mäta bland annat glukostolerans, insulin, HbA_{1c} , hsCRP, ALAT, $\text{TNF-}\alpha$, IL-6 och TSH. För de som redan fött ett barn registrerades dessutom vid förlossningen barnets längd, vikt, apgarpoäng och navelsträngens blodgaser och prov togs för DNA-extrahering. Under de kontinuerliga besöken fokuserade man mera på vardagens motions- och kostvanor, men mätte också varje gång längd och vikt för uträkning av BMI och viktförändringar.

4 Metoder

Den grupp som jag har undersökt är alltså i första hand de som befann sig i planeringsskedet inför graviditeten då de kom med i undersökningen (n=235). Av dem var 187 sådana som haft graviditetsdiabetes tidigare, och 48 inkluderades p.g.a. fetma ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$). Ur den senare gruppen exkluderades 28 personer eftersom de var förstföderskor, och alltså inte hade varit gravida tidigare, i och med att denna undersökning uttryckligen fokuserar på sekundär infertilitet. Följande steg var att kontrollera att de undersökta hade deltagit i interventionen tillräckligt länge för att man på basen av den tiden skulle kunna konstatera att de är infertila eller har nedsatt fertilitet. De som deltagit i mindre än tre interventionstillfällen och inte hade uppgett i efterhand att de blivit gravida, exkluderades, vilket gav den slutgiltiga gruppstorleken (n=194). På så sätt blev den kortaste interventionstiden för de kvarvarande ungefär 9 månader, om man räknar med att de som lämnade undersökningen i förtid efter det sista interventionstillfället inte blivit gravida innan nästa planerade interventionstillfälle. För de flesta som avbrutit undersökningen i förtid finns kortfattad information om orsaken, och det rör sig ofta om motivationsbrist, tidsbrist och förändrade livssituationer som gjort att graviditetsförsöken framskjutits eller avslutats.

Efter denna process kunde vi alltså identifiera de slutgiltiga grupperna; de som genomgått fullgången graviditet och förlossning, de som fått missfall under graviditeten, de som inte blivit gravida alls, och de som blivit gravida efter att interventionen slutat eller de självmant hoppat av. Här kan också nämnas att de av försökspersonerna som aktivt försökt bli gravida i ett år utan resultat sattes på paus i undersökningen, men med överenskommelsen att de fortsätter försöken på egen hand och tar kontakt om de blir gravida och vill fortsätta interventionen då.

För att komma igång med analysen av materialet gjordes en lista på faktorer som möjligtvis kan inverka på den sekundära fertiliteten och som det finns information insamlad om i RADIEL-studien. Faktorerna kan ses i tabell 5. Av laboratorievärdena fästes speciell uppmärksamhet vid inflammationsmarkörerna CRP, IL-6 och TNF- α eftersom infertilitet antas ha samband med kronisk låggradig inflammation. Detta kan påvisas åtminstone genom att inflammationsmarkörerna är förhöjda vid PCOS, och PCOS i sin tur ökar infertilitetsrisken(37). Det konkreta första steget var sedan att börja studera siffrorna.

Faktorer vars inverkan på fertiliteten studerades

- ❖ Ålder
- ❖ Midjemått
- ❖ Systoliskt och diastoliskt blodtryck samt medelartärtrycket (MAP)
- ❖ Puls
- ❖ Viktindex (BMI)
- ❖ Längd
- ❖ Vikt
- ❖ Utbildning och sysselsättning för närvarande
- ❖ Hushållets totalinkomst
- ❖ Fostermakrosomi vid tidigare graviditet
- ❖ GDM-medicinering vid tidigare graviditet
- ❖ Släktanamnes
- ❖ Kroniska sjukdomar och medicinering
- ❖ CRP, IL-6, TNF- α , HbA_{1c}, hsCRP, ALAT och TSH och fasteglukos
- ❖ Rökning
- ❖ Alkohol användning
- ❖ Motionsvanor
- ❖ Kost (enligt en tredagars kostdagbok)

Tabell 5. Faktorer vars inverkan på fertiliteten studerades

För de statistiska analyserna har statistikprogrammet IBM SPSS Statistics använts. De metoder som använts mest är χ^2 -test och logistiska regressionstest för att på basen av dem avgöra hur de olika faktorerna inverkar på fertiliteten. De faktorer som visade sig statistiskt signifikanta vid χ^2 -test rangordnades sedan med ett logistiskt regressionstest. Medelvärdena för de olika faktorerna jämfördes också med t-test.

Försökspersonerna indelades i grupperna "fullgången graviditet och förlossning", "missfall", "ingen graviditet under interventionstiden" och "graviditet inträffat efter att interventionen upphört". För att förenkla vissa analyser så skapades också en annan klassificering där kategorierna var "fullgången graviditet under interventionstiden" och "ingen fullgången graviditet under interventionstiden". Då dessa kategorier används räknas alltså alla utom de som genomgått graviditet och förlossning under interventionen till den senare kategorin, eftersom alla de grupperna visar tecken på nedsatt fertilitet.

Ett mycket viktigt steg av undersökningen är också studier av tillgänglig litteratur om ämnet. Sökningar efter lämpliga artiklar har gjorts via NBCI:s artikelsökningsverktyg PubMed. Som sökord har bland annat infertilitet, fertilitet, sterilitet, graviditetsdiabetes, diabetes, PCOS och övervikt använts flitigt, men givetvis har alla de faktorer som listades ovan testats för att kontrollera vad man tidigare kommit fram till angående deras betydelse vid infertilitet.

5 Resultat

5.1 Basfakta om försökspersonerna och deras graviditetsutfall

Den mest centrala frågan som behandlas i denna avhandling är; hur inverkar tidigare GDM på fertiliteten? För att ta reda på det användes alla RADIEL-projektets försökspersoner såväl de som redan var gravida som de som var i planeringsskedet av graviditeten. Förstföderskor exkluderades eftersom man ville undersöka den sekundära fertiliteten. I nedanstående tabell visas utfallen för graviditetsförsöken för kvinnorna med respektive utan tidigare GDM i hela RADIEL-studien.

	Tidigare GDM		Totalt
	Nej	Ja	
Fullgången graviditet och förlossning	111 89,5 %	313 81,9 %	424 83,8 %
Missfall	6 4,8 %	10 2,6 %	16 3,2 %
Ingen graviditet under interventionstiden ¹	2 1,6 %	38 9,9 %	40 7,9 %
Graviditet inträffat efter att interventionen upphört	5 4,0 %	21 5,5 %	26 5,1 %
Totalt	124 100,0 %	382 100,0 %	506 100,0 %

Tabell 6. Inverkan av tidigare GDM på graviditetsförsökets utfall, bland samtliga undersökta personer.

¹P = 0,013

Då man studerar bara dem som var i planeringsskedet av graviditeten ser vi att andelen av dem som haft GDM vid en tidigare graviditet som inte blev gravida under interventionstiden var 14,9 % (Tabell 7). Motsvarande tal för dem som inte haft GDM, men som också befinner sig i riskgruppen för GDM och också varit gravida tidigare var 5,6 % (p=0,01). Försättningsvis är det alltså en nästan tio procentenheter större andel av de som haft GDM som inte blir gravida under interventionen.

	Tidigare GDM		Totalt
	Nej	Ja	
Fullgången graviditet och förlossning	9 50,0 %	123 70,3 %	132 68,4 %
Missfall	3 16,7 %	3 1,7 %	6 3,1 %
Ingen graviditet under interventionstiden ¹	1 5,6 %	26 14,9 %	27 14,0 %
Graviditet inträffat efter att interventionen upphört	5 27,8 %	23 13,1 %	28 14,5 %
Totalt	18 100,0 %	175 100,0 %	193 100,0 %

Tabell 7. Inverkan av tidigare GDM på graviditetsförsökets utfall, endast icke-gravida kvinnor inräknade.

¹ P =0,01

För att reda ut infertilitetens samband med GDM och levnadsvanor fortsatte undersökningen med noggrannare studier av gruppen som vid studiens början bara var i planeringsstadiet av graviditeten. Urvalet och indelningen i kategorier beskrivs noggrannare i kapitlet "Metoder". I tabellerna nedan framgår basfakta om kvinnorna, och här ses också den procentuella skillnaden i medelvärde mellan grupperna, samt det utslag t-test gav vid jämförelse av grupperna.

	Fullgången graviditet (g)			Ej fullgången graviditet (eg.)			$\frac{(M^{eg} - M^g)}{M^{eg}} * 100\%$	Faktorns p-värde vid t-test
	N	Medelvärde	σ	N	Medelvärde	σ		
Ålder (år)	133	32,9	3,79	61	33,4	3,85	1,69	0,34
Längd (m)	133	1,66	0,06	61	1,66	0,06	0,24	0,67
Vikt (kg)	133	80,8	18,9	61	81,8	18,08	1,21	0,73
Viktindex (kg/m ²)	133	29,3	6,14	61	29,5	5,80	0,81	0,80
Midjeomkrets (cm)	130	94,0	14,4	61	94,5	13,07	0,56	0,81
Systoliskt blodtryck (mmHg)	132	121	12,0	59	122	13,71	0,89	0,58
Diastoliskt blodtryck (mmHg)	132	80,3	9,30	59	79,3	8,65	- 1,22	0,50
Medelartärtryck (MAP) (mmHg)	133	93,2	12,6	61	90,6	19,33	- 2,93	0,26
Vilopuls (bpm)	131	68,9	9,17	57	69,8	8,65	1,22	0,55
Vardagsmotion (min/vecka)	81	238	178	27	229	131	-3,88	0,81
Fritidsmotion (ggr/vecka)	131	2,10	1,15	60	2,25	1,34	6,67	0,44
Fritidsmotion som ger andfåddhet och höjer pulsen (min/vecka)	85	101	84,5	58	131	179	22,80	0,34

Tabell 8. Numeriska fakta om de undersökta personerna och p-värden vid t-test. De som uppvisar störst procentuell skillnad (≥ 5 procentenheter) i medeltal mellan grupperna "Fullgången graviditet under interventionstiden" och "Ej fullgången graviditet under interventionstiden" har färgats med grått.

σ = standardavvikelsen.

M^{eg} = medelvärde för gruppen "Ej fullgången graviditet under interventionstiden".

M^g = medelvärde för "Fullgången graviditet under interventionstiden".

På motsvarande sätt kan man nedan också se hur förekomsten av biomarkörer i blodet, analyserade vid undersökningens början, varierar grupperna emellan. Redan i denna analys utmärker sig TNF- α som signifikant faktor.

	Fullgången graviditet under interventionen (g)			Ej fullgången graviditet under interventionen (eg)			$\frac{(M^{eg} - M^g)}{M^{eg}} * 100\%$	Faktorns p-värde vid t-test
	N	Medelvärde	σ	N	Medelvärde	σ		
Fastevärde vid OGTT (mmol/l)	69	5,51	,430	53	5,64	0,53	2,36	0,13
Glukosvärde 1 h OGTT	62	6,88	1,88	51	7,53	2,06	8,66	0,081
Glukosvärde 2h OGTT	69	5,67	1,45	53	6,08	1,41	6,81	0,12
hs-CRP(mg/l)	129	3,36	6,94	57	3,91	7,47	14,0	0,63
A1-Glykoprotein (mg/ml)	42	909	181	38	932	219	2,50	0,60
Glykosylerat hemoglobin (%)	77	5,47	,283	52	5,49	0,53	0,35	0,73
ALAT (U/l)	126	18,0	12,3	57	21,1	14,0	14,8	0,13
S-insulin	123	8,29	5,33	51	8,83	8,07	6,11	0,61
HDL (mmol/l)	126	1,43	,354	55	1,40	0,30	- 2,28	0,56
LDL (mmol/l)	126	2,82	,749	54	2,91	0,72	3,00	0,47
Triglycerider (mmol/l)	126	1,02	,524	53	1,04	0,57	1,32	0,88
Totalkolesterol (mmol/l)	126	4,70	,808	54	4,75	0,79	1,10	0,69
TSH (mU/l)	131	1,90	1,67	55	2,21	2,12	13,60	0,30
Fritt serumtyroxin (pmol/l)	132	12,85	1,55	60	12,92	1,52	0,53	0,77
TNF- α ng/l	131	9,58	5,08	57	12,42	6,95	22,80	0,002
Interleukin-6 ng/l	131	6,56	12,4	57	14,24	58,8	53,90	0,16
Adiponektin (μ g/ml)	131	14,6	6,06	57	13,89	6,52	- 5,49	0,44

Tabell 9. Laboratorievärden för de undersökta personerna och p-värden vid t-test. De faktorer som enligt denna analys är statistiskt signifikanta ($p \leq 0,05$) har färgats med grönt. De som uppvisar störst procentuell skillnad (≥ 5 procentenheter) i medeltal mellan grupperna "Fullgången graviditet under interventionen" och "Ej fullgången graviditet under interventionen" har färgats med grått.

σ = standardavvikelsen.

M^{eg} = medelvärde för gruppen "Ej fullgången graviditet". M^g = medelvärde för "Fullgången graviditet under interventionen".

Enligt tabellerna är skillnaderna mellan grupperna av de som nått fullgången graviditet och de som inte gjort det överlag små, men man kan ändå urskilja en del skillnader i både livsstilsfaktorer och laborativvärden. Kvinnorna med nedsatt fertilitet har, helt enligt förväntningarna, i medeltal högre ålder, vikt, viktindex, midjemått, systoliskt blodtryck och puls. De faktorer som mest utmärkande skiljer sig mellan grupperna är dock deras glukostolerans, CRP-, ALAT-, insulin-, TSH-, TNF- α -, interleukin- och adiponektin-värden samt motionsvanor. Detta är mycket intressant med tanke på GDM-frågan.

Av de som haft GDM tidigare hade 25 personer (14 %) behandlats med insulin. För närvarande hade 36 personer (19 %) regelbunden medicinering av något slag och 47 personer (24 %) led av någon kronisk sjukdom, om man inte räknar in allergier och atopi. 36 personer (19 %) uppfyllde kriterierna för metabolt syndrom (38). Majoriteten av kvinnorna hade yrkesutbildning (90 %), men en betydligt mindre andel (39 %) arbetade för tillfället utanför hemmet. Familjens årliga medelinkomst innan beskattning var för de flesta 40 000 till 70 000 euro.

Av de icke-numeriska faktorerna som testades med χ^2 -analys, var utbildning, inkomstklass, nuvarande sysselsättning, medicinering och kroniska sjukdomar icke signifikanta. Rökning, alkoholkonsumtion och motionsvanor gav signifikanta värden och dessa presenteras närmare senare i avhandlingen.

5.2 Jämförelse av faktorernas inverkan på fertiliteten

De faktorer som visade sig ha den största inverkan på fertiliteten jämfördes med logistisk regression för att avgöra vilka som har störst inverkan på fertiliteten. Inledningsvis inkluderades alla faktorer som vid χ^2 -analysen visat sig signifikanta ($p \leq 0,05$). Dessa faktorer var rökning, alkoholanvändning, motionsvanor, fasteglukos, LDL-kolesterol, TNF- α och adiponektin. Först gav denna analys inga signifikanta resultat, men då faktorerna sedan exkluderades en i sänder så visade sig TNF- α statistiskt signifikant ($p=0,03$) då motionsvanorna

exkluderats. Motionsstatistikens tillförlitlighet kan ifrågasättas eftersom den baserar sig på enskilda enkätfrågor som försökspersonerna svarat på, och dessa kan ha tolkats olika av olika försökspersoner. Det är därför naturligt att exkludera motionsvanorna.

En motsvarande analys utfördes sedan för de faktorer som hade lägst p-värde vid t-test ($p \leq 0,2$). Här inkluderades TNF- α , fasteglukos, ALAT och IL-6, och resultatet blev att TNF- α igen fick statistisk signifikans ($p=0,01$).

Ännu en logistisk regression utfördes med de faktorer vars p-värde varit lägst ($\leq 0,2$) vid enskild logistisk regression. I denna modell inkluderades kroniska sjukdomar, rökning, alkoholbruk, tid som använts till idrottsaktivitet på fritiden, ALAT och TNF- α . Här visade sig rökningen statistiskt signifikant ($p=0,02$). Motsvarande modell med motionen exkluderad gav att TNF- α var statistiskt signifikant ($p=0,04$) och rökningen nästan signifikant ($p=0,06$). TNF- α var också den enda faktor som vid enskild logistisk regression gav ett p-värde $\leq 0,05$.

5.3 Levnadsvanornas inverkan på fertiliteten

5.3.1 Alkoholkonsumtion och rökning

Både alkoholkonsumtionens ($p=0,02$) (Tabell 10) och rökningens ($p=0,03$) (Tabell 11) inverkan på fertiliteten visade sig statistiskt signifikanta vid χ^2 -analys. Alkoholkonsumtionens inverkan är inte så tydlig då man jämför de som bara dricker en till tre alkoholportioner i veckan med de som inte dricker alls. Men för de som intar fler än tre restaurangportioner alkohol per vecka är andelen som blev gravida kraftigt förminskad. Detta kan även utläsas ur nedanstående tabell.

Maximalt antal alkoholportioner/vecka för närvarande	0-3 portioner/vecka	>3 portioner/vecka	Totalt
Fullgången graviditet och förlossning	72,6 %	44,8 %	68,4 %
Ingen graviditet under interventionstiden	27,4 %	55,2%	31,6%
Totalt	164 100,0%	29 100,0%	193 100,0%

Tabell 10. Utfall av graviditetsförsöket och alkoholkonsumtion.

Bland rökarna nådde 47,1% fullgången förlossning medan motsvarande tal för icke-rökarna var 70,5% ($p=0.03$). Detta är alltså ett tydligt tecken på att rökningen har en negativ inverkan på fertiliteten.

Röker regelbundet eller emellanåt	Nej	Ja	Totalt
Fullgången graviditet och förlossning	70,5%	47,1%	68,4%
Graviditet inträffat efter att interventionstiden upphört	14,8%	11,8%	14,5%
Missfall	2,3%	11,8%	3,1%
Ingen graviditet under interventionstiden	12,5 %	29,4 %	14,0 %
Totalt	176 100,0 %	17 100,0 %	193 100,0 %

Tabell 11. Utfall av graviditetsförsöket och tobaksrökning.

5.3.2 Motionsvanor

Den information som finns tillgänglig om försökspersonernas motionerande anger separat hur mycket vardagsmotion personerna fått och hur mycket tid de ägnat till olika idrotter på fritiden. Till vardagsmotion räknas olika former av hushållsarbete som kräver fysisk aktivitet och vardagliga transportsträckor exempelvis till fots eller med cykel. Dessutom har de meddelat hur mycket tid de varje vecka ägnar åt motionsformer som ger andfåddhet eller gör att man börjar svettas. Denna information insamlades via ett frågeformulär som ifylldes vid undersökningens början. En del frågor i formuläret hade bara besvarats av ett fåtal, så de frågor som utvalts för analys är de som besvarats av det största antalet personer.

Den första motionsaspekten som undersöktes var vardagsmotion.

Vardagsmotionen mättes i timmar per vecka, och det var mellangruppen, de som får två till fyra timmar vardagsmotion per vecka som har lägst fertilitet (58,3%). För de som får under två timmar vardagsmotion per vecka är motsvarande tal 68,6 % medan de som får mer än 4 timmars vardagsmotion per vecka har en fertilitet på 89,2 %. Bland de som får mest vardagsmotion (n=37) är det alltså endast 4 som inte når en fullgången graviditet under interventionstiden (p=0,53).

Då det gäller idrottsaktiviteter på fritiden kan man inte dra någon entydig slutsats om dess inverkan på fertiliteten. Dock kan man vid undersökning av tiden som använts till mer ansträngande motion märka att av de som ägnat över tre timmar per vecka till det har endast 3,2 % helt misslyckats med att bli gravida, jämfört med över 16 % hos de som använder mindre tid till ansträngande motion (p=0,02). Andelen kvinnor som nått en fullgången graviditet under interventionstiden skiljer sig däremot inte grupperna emellan.

Pulshöjande motion (h/vecka)	<1h/v	1-3h/v	>3h/v	Totalt
Fullgången graviditet och förlossning	59,5%	60,0%	58,1%	59,4%
Missfall	7,1%	4,3%	0,0%	4,2%
Ingen graviditet under interventionstiden	16,7 %	22,9%	3,2%	16,8%
Graviditet inträffat efter att interventionstiden upphört	16,7%	12,9%	38,7%	19,6%
Totalt	42 100,0%	70 100,0%	31 100,0%	143 100,0%

Tabell 12. Utfall av graviditetsförsöket i förhållande till pulshöjande motion.

5.4 Biomarkörer i blodet

Plasmaglukosnivån kan påvisas ha tydliga samband med infertilitet. I tabell 13 indelas försökspersonerna i grupper med normal glukosnivå i blodet efter fasta och förhöjda glukosvärden ($\geq 5,3$ mmol/l). Andelen personer med förhöjd glukoshalt i blodet som når fullgången graviditet under interventionstiden är 38,9 %, då motsvarande tal för de med normal glukosnivå är 60,8% (p=0,03) (Tabell 13).

Glukosnivå i blodet vid fasta (mätt vid OGTT)	Normal ≤5,3 mmol/l	Förhöjt ≥5,3 mmol/l	Totalt
Fullgången graviditet och förlossning	60,8%	38,9%	57,0%
Missfall	2,0%	16,7%	4,1%
Ingen graviditet under interventionstiden	16,7%	16,7%	17,4%
Graviditet inträffat efter att interventionen upphört	20,6%	27,8%	21,5%
Totalt	102 100,0%	18 100,0%	120 100,0%

Tabell 13. Utfall graviditetsförsöket i förhållande till glukosnivån i blodet

I samband med genomgången av glukosvärdena kontrollerades också hur väl försökspersonerna passar in i definitionen för metabolt syndrom. Här användes definitionen att en kvinna med metabolt syndrom ska ha ett midjemått på minst 80 cm och dessutom uppfylla minst två av följande kriterier; har förhöjd triglyceridhalt i blodet ($>2,0$ mmol/l), sänkt HDL-kolesterolnivå ($<1,3$ mmol/l), högt blodtryck och rubbad glukosmetabolism (64). Studien kan dock inte påvisa att fertiliteten skulle variera mellan grupperna med och utan metabolt syndrom.

Vad gäller sambandet mellan koncentrationen av tumörnekrosfaktor α (TNF- α) och infertilitet, så visar studien på att infertiliteten är större (30,7%) hos de som har förhöjd TNF- α -koncentration (8,1- 13,0 ng/l) än hos de vars TNF- α -koncentration är normal (22,2%) ($p=0,13$). De som har riktigt höga TNF- α -nivåer (>13 ng/l) har ännu högre infertilitet (43,9%). Andelen av alla de undersökta personerna som har förhöjda nivåer av TNF- α är 72,3%.

I de logistiska regressionsanalyser där olika faktorer jämfördes med varandra kom TNF- α fram som en av de absolut viktigaste av faktorerna som inverkar på fertiliteten.

Koncentration av TNF- α i blodet	Normalt <8,1 ng/l	Lätt förhöjd 8,1–13,0 ng/l	Kraftigt förhöjd >13,0 ng/l	Totalt
Fullgången graviditet och förlossning	77,8 %	69,3 %	56,1 %	69,7 %
Ingen graviditet under interventionstiden	22,2 %	30,7 %	43,9 %	30,3 %
Totalt	72 100,0 %	75 100,0 %	41 100,0 %	188 100,0 %

Tabell 14. Utfall av graviditetsförsöket i förhållande till TNF- α -koncentration

Också koncentrationen av adiponektin visade sig ha en viss inverkan på fertiliteten. Vid låga halter av adiponektin är andelen som når en fullgången förlossning bara 50,0 %, medan motsvarande procent för de med högre adiponektinvärden är 70,8 % ($p \leq 0,001$). Här kunde man dock inte se samma entydighet med andra analysmetoder.

Koncentration av adiponektin i blodet	Sänkt 0-6 mg/l	Normal 6-25 mg/l	Förhöjd >25 mg/l	Totalt
Fullgången graviditet och förlossning	50,0 %	70,8 %	66,7 %	69,5 %
Missfall	30,0 %	1,8 %	0,0 %	3,2 %
Ingen graviditet under interventionen	10,0 %	14,3 %	0,0 %	13,4 %
Graviditet inträffat efter att interventionen upphört	10,0 %	13,1 %	33,3 %	13,9 %
Totalt	10 100,0 %	168 100,0 %	9 100,0 %	187 100,0 %

Tabell 15. Utfall av graviditetsförsöket i förhållande till adiponektinkoncentration.

Beträffande interleukin-6(IL-6) kan man konstatera att 27,7 % av alla de undersökta kvinnorna har högre IL-6-koncentration än de normala värdena (>5,9 ng/l). Vid de tidigare nämnda analysmetoderna syntes inte någon inverkan av IL-6 på fertiliteten. Då man ser till medelvärdet för IL-6-koncentrationen i grupperna som nått, respektive inte nått, fullgången graviditet ser det ut som att skillnaderna är mycket stora (6,6 ng/l respektive 14,2 ng/l). Det beror dock på att ett litet antal personer har extremt höga IL-6-värden.

Vid χ^2 -analysen visade sig också inverkan av förhöjt LDL-kolesterol på graviditetsförsökets utfall statistiskt signifikant. Andelen kvinnor som nådde

fullgången graviditet och förlossning varierade inte beroende på blodets LDL-kolesterolkoncentration, men andelen som inte blev gravida under interventionstiden var dubbelt så stor bland de som hade förhöjda LDL-värden($p=0,04$).

Koncentration av LDL-kolesterol i blodet	Normal ≤ 3 mmol/l	Förhöjd > 3 mmol/l	Totalt
Fullgången graviditet och förlossning	69,9 %	69,7 %	69,8 %
Graviditet inträffat efter att interventionen upphört	17,5 %	9,2 %	14,0 %
Missfall	2,9 %	0,0 %	1,7 %
Ingen graviditet under interventionstiden	9,7 %	21,1 %	14,5 %
Totalt	103 100,0 %	76 100,0 %	179 100,0 %

Tabell 16. Utfall av graviditetsförsöket och LDL-kolesterolkoncentrationen

5.5 Betydelsen av andra faktorer

Vid studier av tabellerna visar sig kroniska sjukdomars inverkan på fertiliteten inte ha statistisk signifikans ($p= 0,48$), men trots det ser det ut att ha en inverkan på fertiliteten, i synnerhet om samma person lider av mer än en kronisk sjukdom. Av de försökspersoner som har fler än en kronisk sjukdom var det bara 52,6 % som fick en normal förlossning jämfört med 70,3 % av de utan eller med bara en kronisk sjukdom.

Förekomsten av kroniska sjukdomar hos personen	Ingen eller bara en	Fler än en	Totalt
Fullgången graviditet och förlossning	70,3 %	52,6 %	68,6 %
Ingen graviditet under interventionstiden	29,7 %	47,4 %	31,4 %
Totalt	175 100,0 %	19 100,0 %	194 100,0 %

Tabell 17. Utfall av graviditetsförsöket och förekomsten av flera kroniska sjukdomar hos samma person

Föräldrarnas sjukdomar visade sig på motsvarande sätt inte vara en signifikant faktor ($p=0,58$), men man kunde urskilja vissa skillnader i fertiliteten mellan grupperna som indelades i dem vars någondera förälder hade haft kardiovaskulär sjukdom(CVD), T1D eller T2D och dem som inte haft det. Fertilitetsprocenten hos gruppen med CVD eller diabetes i släkten var 65,3 % och i gruppen utan 73,5 %.

Andra faktorer som undersöktes, men som inte visade sig påverka fertiliteten i samma grad som de tidigare nämnda var BMI, kroppsvikt, midjemått, längd, utbildning, inkomstnivå och sysselsättning, makrosomi vid tidigare graviditet, medicinering, CRP, A1-glykoprotein, glykolyserat hemoglobin, ALAT, insulin, HDL, kolesterol, TSH och T4.

6 Diskussion

Målet för denna undersökning var att ta reda på hurudan inverkan tidigare graviditetsdiabetes har på fertiliteten. Förverkligandet av detta mål försvårades av att RADIEL-studien inte inkluderar någon kontrollgrupp av helt vanliga friska kvinnor. Av de som inte var gravida vid studiens början var en väldigt liten andel ($n=18$) sådana som inte haft graviditetsdiabetes, och eftersom de istället led av fetma, så är misstanken att deras fertilitet är kraftigt nedsatt på grund av det.

Hos de som haft GDM vid en tidigare graviditet var andelen som inte alls blev gravida större än hos de som inte haft GDM, men ändå befann sig i riskgruppen för GDM på grund av fetma. Man kan anta att om man jämförde de som haft GDM med helt friska personer som inte haft GDM, skulle skillnaden vara ännu större. Detta är något som inte framhållits i tidigare forskning och som med fördel kunde undersökas vidare.

Vad beror det då på om tidigare GDM ökar risken för infertilitet? Eftersom en graviditet både vid dess början och under hela dess förlopp är beroende av hela det komplexa systemet av hormoner och signalsubstanser är det svårt att sätta fingret på exakt vad som är den viktigaste reglerande och förenande faktorn mellan infertilitet och GDM. Regleringen av ovariernas och livmoderns funktion påverkas bland annat av insulinkänsligheten, blodets glukosnivå och olika inflammationssignaler (29,35,36), men det är också svårt att vara säker på att exempelvis glukosnivån i sig själv är en reglerande faktor i sig själv även om denna undersökning tyder på just det. Vad gäller TNF- α , glukosnivå, insulinresistens och inflammation kan man också fråga sig vad som egentligen är grundorsaken och vad som är följderna. Både resonemanget att inflammationen och TNF- α orsakar insulinresistens och att insulinresistensen och de höjda glukosnivåerna orsakar inflammation är hållbara.

De inflammationsvärden som finns tillgängliga i RADIEL-projektet och som nu har undersökts är blodets koncentration av CRP, TNF- α , interleukin-6 och adiponektin. I tidigare undersökningar som finns på området går forskningsresultaten isär gällande huruvida och i vilken riktning diabetes påverkar TNF- α (59,60). I denna undersökning var det mycket klart att TNF- α nivåerna var förhöjda hos de flesta som haft GDM. De försökspersoner som hade förhöjda nivåer av TNF- α hade svårare att bli gravida, så det tyder på att ett lindrigt inflammationstillstånd finns kvar efter den tidigare graviditeten med graviditetsdiabetes. Det är möjligt att detta på något sätt stör ovariernas och livmoderns funktion och bidrar till att det blir svårare att bli gravid igen. En möjlig mekanism är att androgenproduktionen ökar vid förhöjda TNF- α -halter, och stör på så sätt den normala hormoncykeln hos kvinnan(37). TNF- α har visat sig vara delaktig i orsakandet av insulinresistens, (40) och således är det ju inte överraskande att det kan sammankopplas med höga glukosvärden hos många av de undersökta. Insulinnivåerna visar i undersökningen inga tecken på att påverka fertiliteten, men insulin är ju också ett hormon vars halter varierar väldigt mycket, och eftersom insulinnivån i denna undersökning mättes bara en gång så kan man inte dra några slutsatser av det. Med tanke på eventuella inflammationstillstånd

skulle man kunna förvänta sig att också CRP-värdena hos de undersökta personerna skulle vara förhöjda, men så är fallet hos bara 23,6% av de undersökta, och sambandet med infertilitet verkar inte vara särskilt stort.

En del av undersökningen hade också som mål att studera hur försökspersonernas matvanor påverkade fertiliteten. Tidigare forskning har visat på att intaget av transfetter, B12-vitamin, antioxidanter, vegetariska proteiner, järn och folsyra kan ha en inverkan på fertiliteten(39). Dessa, samt andra valda näringsämnen testades med logistisk regressionsanalys, men i denna undersökning kunde man på basen av det inte se någon inverkan av dessa faktorer.

Till svagheter med denna undersökning hör att information om alla hormoner och signalämnen som skulle kunna vara relevanta tyvärr inte fanns tillgängliga. Provresultaten som ingick i denna del av RADIEL-projektet innefattade inte exempelvis leptin, som har påvisats ha inverkan både på kroppsvikt, insulinkänslighet och fertilitet. Här finns alltså ett område som kunde undersökas vidare. Likaså förblev det vid denna undersökning oklart hurdana nivåer av IRS-proteiner försökspersonerna hade och hur stor del av dem som hade polycystiska ovarier. Om man vill fördjupa undersökningen är det alltså några faktorer som med fördel kunde inkluderas, även om man givetvis omöjligt kan undersöka alla signalämnen som misstänks inverka eftersom dessa finns i oändligt antal.

Till styrkorna med undersökningen hör att mängden information som insamlats om kvinnorna är stor och uppföljningstiden för de undersökta är lång. Det finns alltså goda möjligheter att fortsätta följa med dem och se hur det gick med graviditeten också efter att barnen fötts. De försökspersoner som inte blev gravida hade dock en tendens att lämna projektet redan i början av interventionen, vilket kan ha påverkat undersökningsresultaten.

Vad gäller levnadsvanorna och grundegenskaper för de undersökta kvinnorna kan man konstatera att det var rätt överraskande att exempelvis kroppsvikten och viktindexet inte tycktes ha någon betydelse för fertiliteten enligt denna undersökning. Detta kan delvis förklaras av att viktindexet och kroppsvikten i medeltal var betydligt högre för den undersökta gruppen än för kvinnor i allmänhet, och det kan hända att skillnaderna i fertilitet därför inte syns så tydligt. Det som däremot märks tydligt är att rökning, alkoholkonsumtion och motion har en viktig roll för fertiliteten, och det är något som också är allmänt känt sedan tidigare.

En möjlighet att tillämpa denna information är givetvis att också i fortsättningen uppmuntra i synnerhet kvinnor som vill bli gravida igen efter en graviditet med GDM att hålla sig till sunda levnadsvanor; undvika rökning och överdriven alkoholkonsumtion, sträva efter att motverka högt blodtryck och att motionera regelbundet både i form av vardagsmotion och mer ansträngande träningspass.

7 Sammanfattning

Sammanfattningsvis kan alltså konstateras att GDM har en negativ inverkan på fertiliteten, och detta antas ha samband med förhöjda nivåer av TNF- α och plasmaglukos. Fertiliteten hos patienterna som haft GDM vid en tidigare graviditet minskar ytterligare vid rökning, stor alkoholkonsumtion, bristfällig motionering, förhöjt LDL-kolesterol och sänkta adiponektinnivåer. Däremot visade sig sjukdomar i släkten, längd och vikt, socioekonomisk status, kost och övriga biomarkörer i blodet inte ha något betydande samband med infertilitet enligt denna undersökning.

Källor

- (1) Aila Tiitinen LU. Lapsettomuus. In: Olavi Ylikorkala JT, editor. Naistentaudit ja synnytykset. 5th ed.: Duodecim; 2011. p. 175-193.
- (2) S. Bhattacharya^{1, 4}, M. Porter¹, E. Amalraj², A. Templeton¹, The epidemiology of infertility in the North East of Scotland 2009
- (3) Nachtigall RD. International disparities in access to infertility services. *Fertil Steril* 2006 Apr; 85(4):871-875.
- (4) Chakraborty P, Goswami SK, Rajani S, Sharma S, Kabir SN, Chakravarty B, et al. Recurrent pregnancy loss in polycystic ovary syndrome: role of hyperhomocysteinemia and insulin resistance. *PLoS One* 2013 May 21;8(5):e64446.
- (5) Zenzes MT. Smoking and reproduction: gene damage to human gametes and embryos. *Hum Reprod Update* 2000 Mar-Apr;6(2):122-131.
- (6) Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility: a committee opinion 2012
- (7) Codner E, Merino PM, Tena-Sempere M. Female reproduction and type 1 diabetes: from mechanisms to clinical findings. *Hum Reprod Update* 2012 Sep-Oct;18(5):568-585
- (8) Saydah SH, Chandra A, Eberhardt MS. Pregnancy experience among women with and without gestational diabetes in the U.S., 1995 National Survey Of Family Growth. *Diabetes Care* 2005 May;28(5):1035-1040.
- (9) Maheshwari A, Hamilton M, Bhattacharya S. Effect of female age on the diagnostic categories of infertility. *Hum Reprod* 2008 Mar;23(3):538-542.
- (10) Harel S, Ferme C, Poirot C. Management of fertility in patients treated for Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2011 Nov;96(11):1692-1699.
- (11) Jovanovic L PD. Gestational diabetes mellitus
JAMA 2001 November 28;286(20):2516-2518 (21) Altmae S, Stavreus-Evers A, Ruiz JR, Laanpere M, Syvanen T, Yngve A, et al. Variations in folate pathway genes are associated with unexplained female infertility. *Fertil Steril* 2010 Jun;94(1):130-137.
- (12) Shibli-Rahhal A, Schlechte J. Hyperprolactinemia and infertility. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011 Dec;40(4):837-846.
- (13) Ariadne Daniel, Shereen Ezzat, and Ellen Greenblatt. Adjuvant Growth Hormone for Ovulation Induction with Gonadotropins in the Treatment of a Woman with Hypopituitarism. *Case Reports in Endocrinology* 2012;vol. 2012(10).

- (14) Tzonou A, Hsieh CC, Trichopoulos D, Aravandinos D, Kalandidi A, Margaritis D, et al. Induced abortions, miscarriages, and tobacco smoking as risk factors for secondary infertility. *J Epidemiol Community Health* 1993 Feb;47(1):36-39
- (15) Kavanagh K, Wallace LA, Robertson C, Wilson P, Scoular A. Estimation of the risk of tubal factor infertility associated with genital chlamydial infection in women: a statistical modelling study. *Int J Epidemiol* 2013 Apr; 42(2):493–503.
- (16) Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Diabetesliiton lääkärieneuvoston ja Suomen Gynekologiyhdistys ry:n asettama työryhmä. Raskausdiabetes, Käypä hoito-suositus. Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2013;Senast uppdaterad 26.6.2013.
- (17) Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL, Kirwan JP, Catalano PM, Friedman JE. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes Care* 2007 Jul;30 Suppl 2:S112-9.
- (18) American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014 Jan;37 Suppl 1:S81-90.
- (19) Buchanan TA, Xiang AH. Gestational diabetes mellitus. *J Clin Invest* 2005 Mar;115(3):485-491.
- (20) Kari Teramo RK. Diabetes ja raskaus. In: Olavi Ylikorkala JT, editor. Naistentaudit ja synnytykset. 5th ed.: Duodecim; 2011. p. 507- 516.
- (21) Rono K, Stach-Lempinen B, Klemetti MM, Kaaja RJ, Poyhonen-Alho M, Eriksson JG, et al. Prevention of gestational diabetes through lifestyle intervention: study design and methods of a Finnish randomized controlled multicenter trial (RADIEL). *BMC Pregnancy Childbirth* 2014 Feb 14;14:70-2393-14-70.
- (22) Ribeiro MC, Nakamura MU, Torloni MR, Scanavino Mde T, Scomparini FB, Mattar R. Female sexual function of overweight women with gestational diabetes mellitus - a cross-sectional study. *PLoS One* 2014 Apr 15;9(4):e95094.
- (23) Robker RL, Wu LL, Yang X. Inflammatory pathways linking obesity and ovarian dysfunction. *J Reprod Immunol* 2011 Mar;88(2):142-148.
- (24) Eden B. Overweight and obesity reduce fertility of women. Weight reduction and physical exercise increase the chance to become pregnant. *Läkartidningen* 2003 Dec 4;100(49):4096-4099.
- (25) Hardie L, Trayhurn P, Abramovich D, Fowler P. Circulating leptin in women: a longitudinal study in the menstrual cycle and during pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997 Jul;47(1):101-106.
- (26) Taniguchi CM, Ueki K, Kahn R. Complementary roles of IRS-1 and IRS-2 in the hepatic regulation of metabolism. *J Clin Invest* 2005 Mar;115(3):718-727.

- (27) Burks DJ, Font de Mora J, Schubert M, Withers DJ, Myers MG, Towery HH, et al. IRS-2 pathways integrate female reproduction and energy homeostasis. *Nature* 2000 Sep 21;407(6802):377-382.
- (28) Laure Morin-Papunen, Hannu Martikainen, Aila Tiitinen. Hirsutismi ja virilismi. In: Olavi Ylikorkala JT, editor. *Naistentaudit ja synnytykset*. 5th ed.: Duodecim; 2011. p. 106-109.
- (29) Zhai J, Liu CX, Tian ZR, Jiang QH, Sun YP. Effects of metformin on the expression of GLUT4 in endometrium of obese women with polycystic ovary syndrome. *Biol Reprod* 2012 Aug 2;87(2):29.
- (30) Samy N, Hashim M, Sayed M, Said M. Clinical significance of inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: their relationship to insulin resistance and body mass index. *Dis Markers* 2009;26(4):163-170.
- (31) Vrachnis N, Belitsos P, Sifakis S, Dafopoulos K, Siristatidis C, Pappa KI, et al. Role of adipokines and other inflammatory mediators in gestational diabetes mellitus and previous gestational diabetes mellitus. *Int J Endocrinol* 2012;2012:549748.
- (32) Edalat B, Sharifi F, Badamchizadeh Z, Hossein-Nezhad A, Larijani B, Mirarefin M, et al. Association of metabolic syndrome with inflammatory mediators in women with previous gestational diabetes mellitus. *J Diabetes Metab Disord* 2013 Jan 22;12(1):8-6581-12-8.
- (33) Gaskins AJ, Wilchesky M, Mumford SL, Whitcomb BW, Browne RW, Wactawski-Wende J, et al. Endogenous reproductive hormones and C-reactive protein across the menstrual cycle: the BioCycle Study. *Am J Epidemiol* 2012 Mar 1;175(5):423-431.
- (34) Gnainsky Y, Granot I, Aldo PB, Barash A, Or Y, Schechtman E, et al. Local injury of the endometrium induces an inflammatory response that promotes successful implantation. *Fertil Steril* 2010 Nov;94(6):2030-2036.
- (35) Spaczynski RZ, Arici A, Duleba AJ. Tumor necrosis factor-alpha stimulates proliferation of rat ovarian theca-interstitial cells. *Biol Reprod* 1999 Oct;61(4):993-998.
- (36) Bili H, Tarlatzis BC, Daniilidis M, Fleva A, Bontis J, Tourkantonis A, et al. Cytokines in the human ovary: presence in follicular fluid and correlation with leukotriene B4. *J Assist Reprod Genet* 1998 Feb;15(2):93-98.
- (37) Gonzalez F. Inflammation in Polycystic Ovary Syndrome: underpinning of insulin resistance and ovarian dysfunction. *Steroids* 2012 Mar 10;77(4):300-305.
- (38) Vanhala M. Metabolinen oireyhtymä. Lääkärin tietokannat/Lääkärin käsikirja [online]: Kustannus Oy Duodecim; 2009.

(39) Stephen Franks, Stephen Robinson and Debbie S. Willis.
Nutrition, insulin and polycystic ovary syndrome
Reviews of Reproduction 1996(1):47-53

(40) Krogh-Madsen R, Plomgaard P, Moller K, Mittendorfer B, Pedersen BK.
Influence of TNF-alpha and IL-6 infusions on insulin sensitivity and expression of
IL-18 in humans. Am J Physiol Endocrinol Metab 2006 Jul; 291(1):E108-14.